ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA
VOL. VIII, 19 SECTIO D. 1953

Z Instytutu Medycyny Pracy Wsi A. M. w Lublinie
Dyrektor: prof. dr Józef Parnas
i
z Zakładu Anatomii Patologicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr med. Stanisław Mahrburg

Janusz SZYSZKO

Badania anatomo-patologiczne nad wpływem azotniaku wprowadzanego drogą inhalacji na narządy wewnętrzne myszy

Анатомо-патологические исследования над влиянием кальций-цианамида вводимого путем ингаляции на внутренние органы мышей

Anatomo-pathological Investigations on the Influence of Cyanamide of Lime Administered by Inhalation on Internal Organs of Mice

Robotnik, mający styczność z azotniakiem, zależnie od okresu czasu, środowiska i właściwości osobniczych, może zapadać na tę czy inną postać schorzenia. Często powstają zmiany w obrębie skóry prowadzące aż do owrzodzeń, nieżyty spojówek, oraz nieżyty błon śluzowych przewodu oddechowego.

Zmiany te są notowane w piśmiennictwie, brak jest natomiast obserwacji nad wpływem azotniaku na narządy wewnętrzne, oraz nad zmianami anatomicznymi, które mogą zachodzić pod jego wpływem. Brak tego rodzaju obserwacji zachęcił nas do przeprowadzenia badań doświadczalnych w tym kierunku.

Badania doświadczalne przeprowadzaliśmy na myszach białych, wprowadzając do dróg oddechowych rozpylony azotniak używany w rolnictwie do sztucznego nawożenia.

Badania nasze miały na celu ustalenie, jakie zmiany anatomiczne wywołuje azotniak w tkankach, z którymi się styka bezpośrednio oraz czy wywoła on w warunkach naszego doświadczenia zmiany anatomiczne w narządach wewnętrznych.

Do badań użyto 10 białych myszy. Azotniak nabyty w Spółdzielni Rolniczej był wprowadzony do dróg oddechowych w postaci rozpylonej we wdychanym powietrzu. Rozpylanie azotniaku przeprowadzano w szklannej kamerze umożliwiającej stałą obserwację. Do komory rozpylaczem elektrycznym wprowadzano powietrze wraz z rozpylonym azotniakiem. Stężenie azotniaku we wdychanym przez myszy powietrzu w czasie inhalowania utrzymywano na stałym poziomie, odpowiadającym maksymalnemu stężeniu azotniaku w powietrzu w czasie nawożenia ziemi. Inhalowanie stosowano codziennie rano i wieczorem po 15 minut.

Obserwacje w czasie inhalowania myszy azotniakiem

Dzień obserwacji 1—5. Na początku myszy niespokojne, pod koniec inhalacji senne.

Dzień obserwacji 5—10. Na początku inhalowania reagują żywo. Kilka myszy bardzo ruchliwych. Pozostałe pod koniec inhalacji mają wygląd zmęczonych. Sierść rzadka, włosy matowe.

Dzień obserwacji 11—15. W czasie inhalowania niespokojne, niektóre wychudzone. Obawiając się, żeby myszy nie zaczęły padać, skrócono czas inhalowania do 5 min. stosując nadal 2 razy dziennie.

Dzień obserwacji 16—20. Myszy wychudzone, sierść coraz bardziej rzadka, ospałe, mało ruchliwe, pod koniec inhalowania niespokojne.

Dzień obserwacji 21—26. Jedna mysz bardzo wychudzona padła. (prot. sek. Nr 1). Reszta myszy bardzo wychudła, mało jedzą. Sierść najeżona o wyglądzie szaro-matowym.

Dzień obserwacji 27—28. Z powodu dużego wyniszczenia 4 dalsze myszy zostały zabite przez dekapitację. (prot. sek. Nr 2, 3, 4, 5). Skrawki narządów pobrano do badania histologicznego. Pozostałym myszom przerwano inhalowanie na okres siedmiu dni. Przez ten okres przerwy myszy poprawiły się, lepiej jadły, sierść stała się bardziej gładka i połyskliwa. Po przerwie myszy ponownie inhalowano dwa razy dziennie po 15 minut.

Dzień obserwacji 29—34. Początkowo myszy bardzo niespokojne, a pod koniec inhalacji robią wrażenie zmęczonych.

Dzień obserwacji 35 — 40. Mało jedzą, mało ruchliwe, robią wrażenie chorych.

Dzień obserwacji 41 — 46. Znoszą nieco lepiej inhalowanie, mało ruszają się, sierść najeżona, robią wrażenie zmęczonych.

Dzień obserwacji 47—52. Inhalacje znoszą lepiej, więcej jedzą, chociaż są wychudzone.

Dzień obserwacji 53 — 59. Wyniszczenie postępuje. Ostatnio robią wrażenie ciężko chorych. Zostały zabite przez dekapitację. (prot. sek. Nr 6, 7, 8, 9, 10). Skrawki narządów wewnętrznych pobrano do badania histologicznego.

Oględziny zewnętrzne myszy zabitych i padłych, w naszych badaniach dawały obrazy bardzo podobne. Wszystkie myszy były bardzo wychudzone. Sierść ich rzadka, włosy cienkie, miejscami widoczna obnażona skóra. W okolicy otworów oddechowych nosa i pyszczka widoczne cząsteczki wdychanej substancji — azotniaku.

Zmiany narządów wewnętrznych stwierdzone na sekcji wykazywały podobieństwo cech u wszystkich badanych myszy.

Narządy górnych dróg oddechowych nie wykazywały widocznych zmian. Błony śluzowe blade, w jamach nosa i krtani brak inhalowanej substancji.

Mięsień sercowy we wszystkich przypadkach wiotki, barwy ciemno-czerwonej.

Opłucne obu płuc cienkie, o powierzchni gładkiej, lśniącej. Płuca barwy jasnoróżowej, na przekroju tkanka o barwie różowej, spoistości równomiernej.

Wątroba wielkości normalnej, we wszystkich przypadkach o zabarwieniu żółtym, mniej lub więcej nasyconym. Miąższ śledziony spoisty, na przekroju barwy sinoczerwonej. Nerki o powierzchni gładkiej, na przekroju budowa zachowana. Nadnercza zmian nie wykazują. Jelita nieco wzdęte.

Na czoło obrazów anatomiczno-sekcyjnych wszystkich naszych przypadków wysuwają się objawy ogólnego wyniszczenia zwierzęcia, oraz daleko posunięte zwyrodnieniowe zmiany wsteczne wyraźnie zaznaczone przede wszystkim w wątrobie.

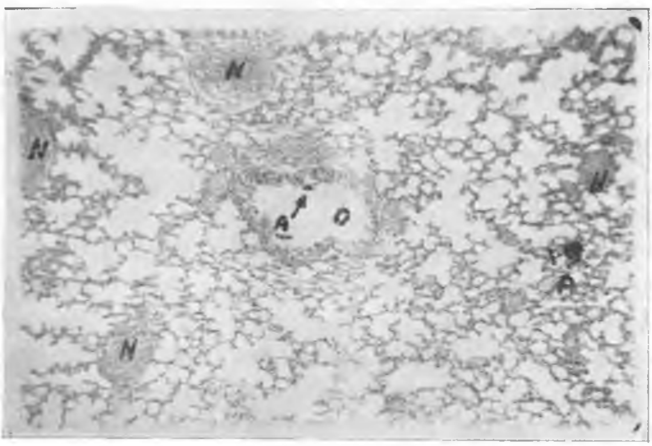
Badania histologiczne

Części narządów utrwalano w 10% formalinie, zatapiano w parafinie i krajano skrawki grubości 5—10 mikronów. Barwiono hematoksyliną i eozyną.

Płuca: W świetle oskrzeli widoczne ziarenka azotniaku rozpoznawalne na podstawie barwy, kształtu i wielkości. Błona śluzowa oskrzeli tworzy liczne brodawki pokryte nabłonkiem. W świetle oskrzeli widoczne komórki złuszczonego nabłonka. W błonie podśluzowej liczne histiocyty. W zrębie, szczególnie w tkance okołooskrzelikowej nacieki z komórek limfatycznych i plazmatycznych. Naczynia krwionośne szerokie. W pęcherzykach płucnych liczne krwinki czerwone. W obrazie histologicznym płuc myszy 2 i 7 w pęcherzykach płucnych nieliczne leukocyty, limfocyty, komórki plazmatyczne oraz złuszczone nabłonki.

Wnioski:

Obecność w świetle oskrzeli cząsteczek azotniaku, złuszczonego nabłonka, przekrwienie tkanki śródmiąższowej i drobne nacieki zapalne, wskazują na stan podrażnienia tkanki płucnej (vide ryc. 1 i 2).



Ryc. 1.
Tkanka płucna przekrwiona, widoczne ziarenka azotniaku.
N — naczynia
O — światło oskrzeli
A — azotniak
Powiększenie małe.

Wątroba: Budowa zrazikowa wątroby zatarta, układ beleczkowy komórek słabo zaznaczony. Komórki wątrobowe wykazują różnorodną barwliwość. Widoczne liczne rozsiane, drobne ogniska martwicze. Dają się stwierdzić różne okresy obumierania komórek.



Ryc. 2.
Przekrój oskrzela, w świetle widoczne ziarenka azotniaka.
A — azotniak.
Powiększenie duże.

Komórki nie ulegle martwicy wykazują zmiany zwyrodnienia białkowego. Obok grup komórek zwyrodniałych miąższowo i uległych martwicy, widoczne komórki wątrobowe duże o jasnoróżowej zarodzi oraz dużych intensywnie zabarwionych jądrach.

W tkance łącznej zrębu, szczególnie około naczyń i przewodów żółciowych, drobne skupiska limfocytów, pojedyncze histiocyty oraz komórki plazmatyczne. Daleko posunięte zmiany wsteczne o charakterze degeneracyjnym aż do martwicy zaznaczają się przeważnie na obwodzie zrazików.

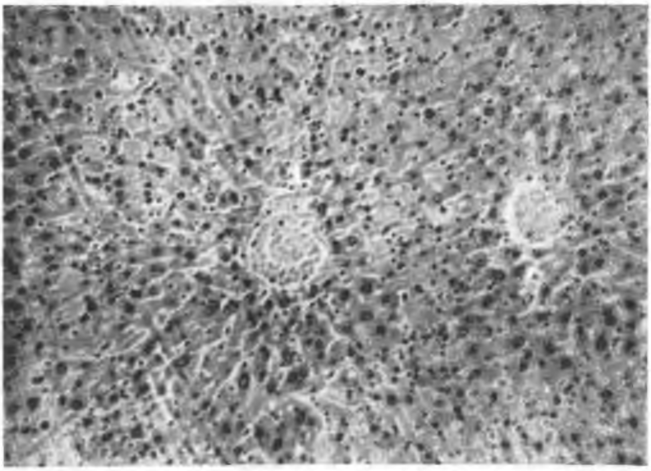
Wnioski:

Zmiany wsteczne stwierdzono w wątrobie w postaci dysocjacji komórek wątrobowych, zmian zwyradniających miąższowych, a przede wszystkim ogniskowej martwicy komórek wątrobowych w zażyciowym uszkodzeniu wątroby. (vide ryc. 3 i 4).

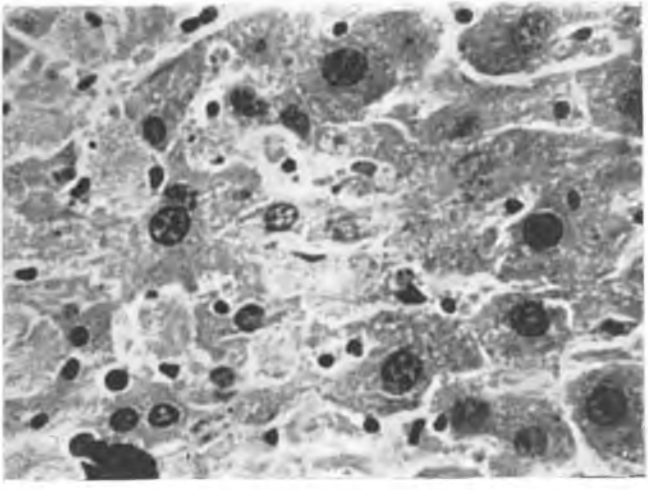
Nerki: W zrębie drobne nacieki, przeważnie dokoła naczyń. Nabłonki kanalików częściowo w stanie zwyrodnienia miąższowego. Kłębki duże, zawierające krwinki czerwone. Część kłębków w stanie zeszkliwienia.

Wnioski:

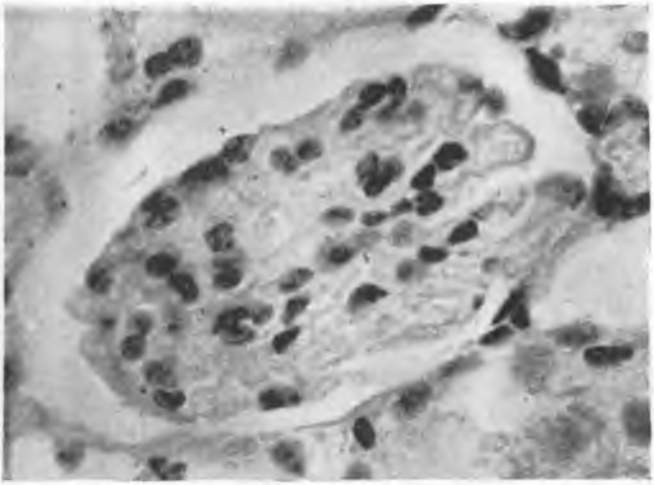
Zwyrodnienie miąższowe nabłonków kanalików oraz szkliwienie kłębków przemawiają za oddziaływaniem na nerkę substancji szkodliwych. (vide ryc. 5 i 6).



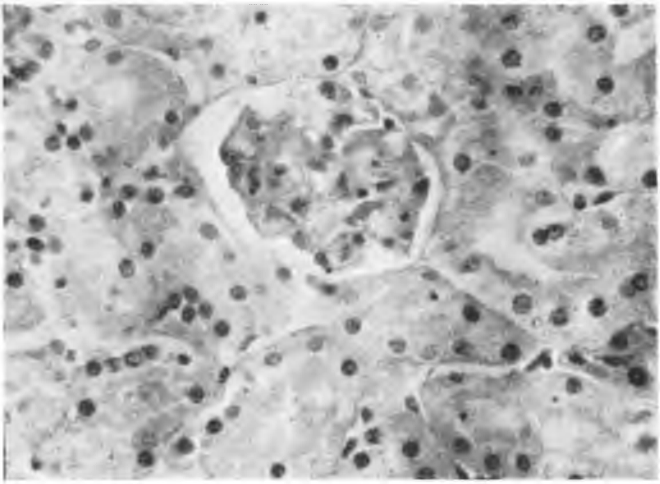
Ryc. 3
Komórki wątroby wykazują upośledzoną barwliwość z powodu rozsianej martwicy.
Powiększenie małe.



Ryc. 4.
Komórki wątroby o zarodzi częściowo napęczniałej i ziarnistej (zwyrodnienie białkowe), częściowo nie barwiące się.
Powiększenie duże.



Ryc. 5.
Kłębuszek Malpighi'ego w stanie szkliwienia.
Powiększenie duże.

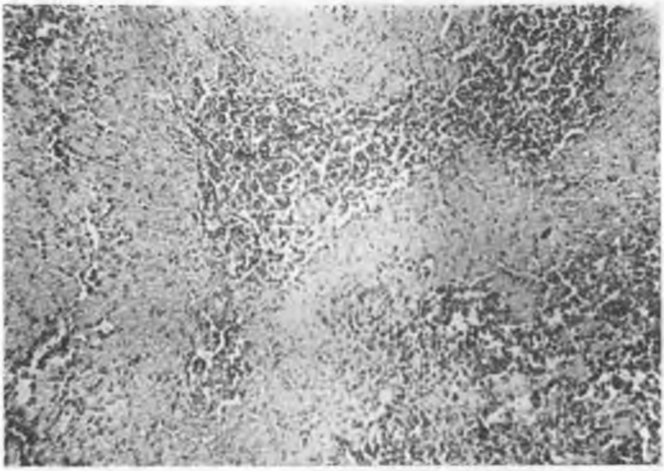


Ryc. 6.
Komórki nabłonka kanalików nerkowych o zarodzi napęczniałej i ziarnistej.
(Zwyrodnienie białkowe).
Powiększenie duże.

Śledziona: Już pod małym powiększeniem widoczne bezpostaciowe słabo barwiące się masy obejmujące ciałka Malpighi'ego. Pod dużym powiększeniem mają one wygląd częściowo drobnoziarnistego rozpadu, częściowo słabo barwiącego się białka zawierającego nieliczne wtręty komórkowe. Ciałka Malpighi'ego mają zachowaną prawidłową budowę.

Wnioski:

Wybitnie zwyrodnieniowe zmiany w miazdze czerwonej śledziony o charakterze nekrobiotycznym wskazują na oddziaływanie szkodliwej substancji krążącej we krwi (vide ryc. 7 i 8).



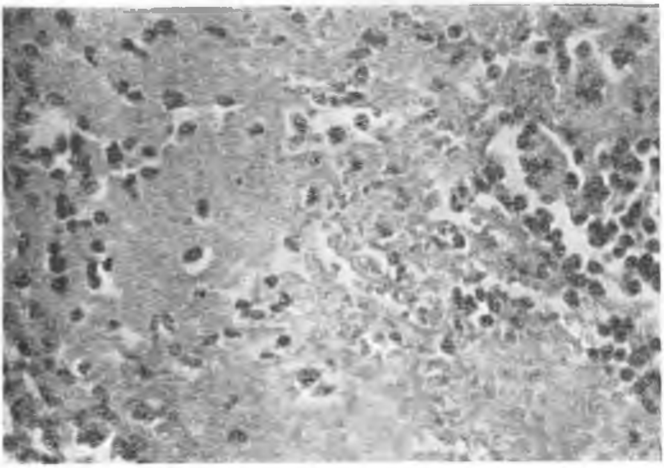
Ryc. 7.
Miazga czerwona śledziony o budowie bezpostaciowej, nie barwiącej się, masy otaczające ciałka Malpighi'ego.
Powiększenie małe.

Jelita: Powierzchowny nabłonek błony śluzowej o cechach złej barwliwości. Komórki jego w stanie martwicy. Komórki gruczołów śluzówki barwią się dobrze. W błonie podśluzowej nacieki limfoidalne, histiocytarne oraz komórki duże wypełnione drobnymi czarnymi ziarnistościami.

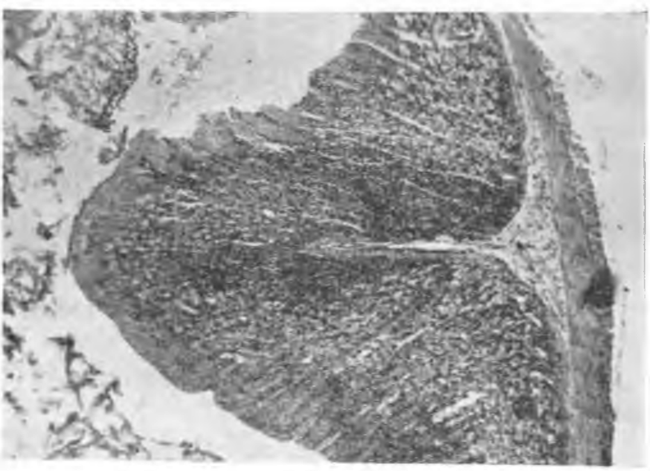
Wnioski:

Barwnik zawarty w komórkach warstwy podśluzowej jest zewnątrzpochodny i pochodzi z azotniaku przeniesionego drogami chłonnymi. Martwica powierzchowna nabłonka może wskazywać

na działanie szkodliwej substancji powstałej w wyniku częściowego lub zupełnego rozpadu azotniaku (vide ryc. 9 i 10).



Ryc. 8.
Wśród mas miazgi czerwonej widoczne wtręty zachowanych komórek. Powiększenie duże.



Ryc. 9.
Kosmek jelita. Nabłonek pokrywający błonę śluzową w stanie martwicy. Powiększenie małe.



Ryc. 10.
W błonie podśluzowej jelita w komórkach żernych widoczne ziarenka azotniaku.
A — azotniak.
Powiększenie duże.

Omówienie wyników badań.

Obrazy sekcyjne i zmiany histologiczne naszego materiału doświadczalnego jaskrawo wskazują, że w szeregu narządów wewnętrznych zaszły zmiany o charakterze zwyrodnieniowo-martwiczym, częściowo zapalnym.

Badania wykazały, że działanie azotniaku na organizm zwierzęcia nie ogranicza się do jego wpływu bezpośredniego na tkanki (choroby skórne, oraz błon śluzowych), lecz przy długotrwałym jego wdychaniu rozszerza się również na narządy wewnętrzne. Podobieństwo stwierdzonych zmian w narządach wszystkich doświadczalnych zwierząt świadczy o jednakowym charakterze oddziaływania czynnika uszkadzającego.

Zwraca uwagę fakt, że przy wdychaniu azotniaku przez zwierzęta prawie nie obserwowano u nich zmian w górnych drogach oddechowych. Również bardzo nieznacznie zaznaczone były zmiany charakteru pylicowego.

Szereg zmian stwierdzanych w narządach wewnętrznych należy tłumaczyć działaniem azotniaku, który na błonach śluzowych dróg oddechowych ulega rozkładowi. Takie oddziaływanie produktów rozpadu azotniaku zgadza się z poglądami H e s s e g o,

Dittricha i Raida. Podają oni, że azotniak w organizmie zwierzęcia rozkłada się na amoniak i węglan wapnia. W naszym materiale tylko niedużą ilość azotniaku można było stwierdzić w tkance śródmiąższowej płuc oraz w układzie chłonnym narządów wewnętrznych, np. błony śluzowej jelit. Zmiany histologiczne wątroby dają obraz daleko posuniętych jej uszkodzeń. Zmiany takie zazwyczaj są spotykane pod wpływem działania bardzo silnych czynników toksycznych. Uszkodzenia wątroby są tym bardziej godne uwagi, że nasilenie ich zależało od czasu inhalacji.

Bardzo wyraźne zmiany zwyrodnieniowo-martwicze stwierdzono również w śledzionie. W nerkach poza zwyrodnieniem nabłonka kanalików, zaznaczają się cechy częściowego szkliwienia kłębków. Można również obserwować martwicę nabłonka pokrywającego jelita.

Wszystkie te zmiany dają możność wnioskować, że rozpylony azotniak różni się swoim wpływem od szeregu innych rozpylanych ciał.

Ulega on rozkładowi w ustroju, a produkty rozkładu wchłaniając się, wywołując szereg zmian w narządach wewnętrznych. Zmiany te dotyczą przede wszystkim wątroby i nerek.

PIŚMIENNICTWO

1. Dittrich J. — Zeitschr. f. d. Ges. Exper. Med. Z. 3—4, str. 187, 1924.
2. Hesse E. — Zeitschr. f. d. Ges. Exper. Med. Vol. 25, str. 321, 1921; Vol. 26, str. 337, 1922.
3. Raida H. — Zeitschr. f. d. Ges. Exper. Med. Vol. 31, str. 215, 1923.

РЕЗЮМЕ

Автор проводит экспериментальные опыты над влиянием при вдыхании кальций-цианамида на внутренние органы. Для исследований были использованы мыши, подвергнутые ингаляции в течение 59 дней через 5—15 минут 2 раза в день. Секционные и гистопатологические исследования внутренних органов подопытных мышей показали отчетливо выраженные дегенеративно - некротические изменения печени, селезенки, почек и пищеварительного тракта. Признаки загрязнения частицами пыли дыхательных путей были слабо выражены, а также изменения в легочной ткани оказались незначительными.

На основании своих исследований автор приходит к выводу, что кальций-цианамид действует на организм путем поглощения продуктов его распада. Такой распад может произойти на слизистых оболочках дыхательных путей или в пищеварительной системе.

Исследования автора в этом отношении подтверждают существующие до сих пор предположения некоторых других исследователей.

SUMMARY

The author presents the results of his investigations on the influence of cyanamide of lime on interior organs, when it is introduced into the organism by inhalation. Investigations were carried out on white mice, which were placed in atmosphere containing that compound twice daily for 5 up to 15 minutes; the inhalations were repeated during 59 days. Post mortem examination and histological findings in internal organs of those animals showed distinct degenerative and necrotic changes in liver, spleen, kidneys and digestive tract. In the author's investigations the signs of pneumonoconiosis were slight; the same can be said about changes in the lung tissue.

The results of the author's investigations allow to conclude that the action of cyanamide of lime in the organism consists in absorbtion of the products of its desintegration. Such desintegration may take place in the respiratory or digestive tract. This may confirm suppositions, which have been expressed in that line by some authors.

Papier druk sat. III kl. 90 g Format 70 x 100 Druku 14 str.
Annales U. M. C. S. Lublin 1953. Lub. Druk. Prasowa—Lublin, Buczka 12. Zam. 481 25.I.1954 r.
850 egz. A-5-26145 Data otrzymania manuskryptu 25.I.1954. Data ukończenia druku 10.IV.1954 r.